

[54] **BIS-(ARYLOXYCARBOXYLIC ACID) COMPOUNDS**

[75] Inventors: **Jean C. Cognacq, Maule; Jean Lacrampe, Courbevoie, both of France**

[73] Assignee: **Hexachimie, France**

[21] Appl. No.: **45,665**

[22] Filed: **Jun. 5, 1979**

[30] **Foreign Application Priority Data**

Jun. 14, 1978 [FR] France ..... 78 17814

[51] Int. Cl.<sup>3</sup> ..... **C07C 149/40; A61K 31/185**

[52] U.S. Cl. .... **562/426; 424/317; 560/9; 560/57; 562/468**

[58] Field of Search ..... **562/468, 471, 466, 452, 562/426; 424/308**

[56] **References Cited**

**U.S. PATENT DOCUMENTS**

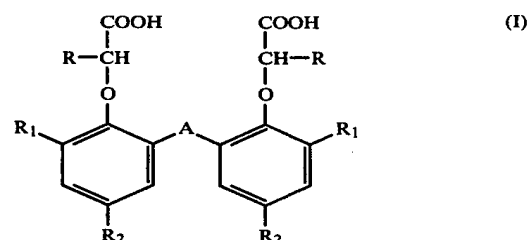
2,444,594	7/1948	Day .....	562/468
2,541,003	2/1951	Day .....	562/468
2,565,171	8/1951	Faith .....	562/468
3,169,144	2/1965	Cavallini .....	562/471
3,470,235	9/1969	Jackson .....	562/466
3,630,715	12/1971	Gultag .....	562/468
3,686,271	8/1972	Lefon .....	562/452
3,716,583	2/1973	Nakamura .....	562/468

4,088,474	5/1978	Matterstock .....	562/468
4,148,915	4/1979	Thuillier .....	562/426

*Primary Examiner*—Natalie Trousof  
*Assistant Examiner*—Michael Shippon  
*Attorney, Agent, or Firm*—Bacon & Thomas

[57] **ABSTRACT**

Compounds of the formula:



in which A is a methylene group, sulphur or a disulphide bridge, R is a hydrogen atom or a methyl group, R<sub>1</sub> is a linear or branched alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, and R<sub>2</sub> is an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, or a halogen atom, or an alkoxy group, and their pharmaceutically acceptable salts have a valuable hypocholesterolemia-inducing activity.

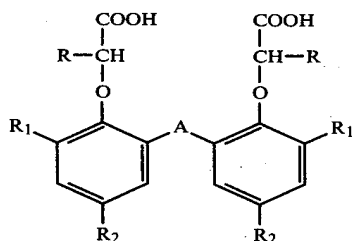
**2 Claims, No Drawings**

# BIS-(ARYLOXYCARBOXYLIC ACID) COMPOUNDS

## DESCRIPTION

The present invention relates to new bis-(aryloxy-carboxylic acid) compounds, to their preparation and to their use, in particular in therapy.

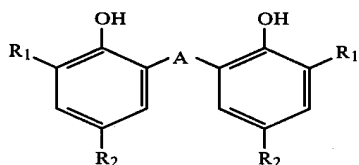
These new compounds are of the general formula (I):



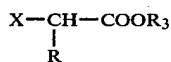
in which A is a methylene group, sulphur or a disulphide bridge, R is hydrogen or a methyl group, R<sub>1</sub> is a linear or branched alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, and R<sub>2</sub> is an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, advantageously a methyl group, or a halogen atom, preferably chlorine, or an alkoxy group, advantageously a methoxy group, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The above-defined compounds possess pharmacological properties which render them valuable in therapy. They are especially active in the treatment of atherogenic hyperlipidemia. The invention therefore includes pharmaceutical compositions containing a compound of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof in association with a pharmaceutically acceptable excipient.

The present invention also includes a process for the preparation of the above-defined compounds, which process comprises forming an alkali metal, especially sodium, di-salt of a phenol of general formula (II):



in which A, R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are as defined above, reacting the di-salt with about two equivalents of a halocarboxylic acid ester of general formula (III)



in which X is a halogen atom, R is as defined above and R<sub>3</sub> is a lower alkyl group, hydrolysing the resulting ester to produce the acid and if desired converting the acid into a pharmaceutically acceptable salt. The di-salt of the phenol (II) can be formed by reacting the phenol with about 2 equivalents of an agent for introducing sodium, for example sodium hydride, sodium methoxide, sodium ethoxide or the like, in an electron-donating solvent, preferably N,N-dimethylformamide or dimethylsulphoxide. The reaction temperature is preferably

about 20° C. to about 40° C. The halocarboxylic acid ester (III) is preferably a bromocarboxylic acid ester (X=Br). A methyl or ethyl ester (R<sub>3</sub>=methyl or ethyl) is preferred. The ester is preferably heated in order to react it with the di-salt, desirably at a temperature of about 50 to about 90° C., most preferably about 70° C. The resulting ester is then hydrolysed, preferably by heating with sodium hydroxide or potassium hydroxide in an organic solvent, e.g. under reflux in methanol or ethanol.

Pharmaceutically acceptable salts of the free acid compounds (I) can be obtained in the conventional manner from the free acids.

The following non-limiting Examples are given in order to illustrate the invention.

## EXAMPLE 1

Bis-(2-carboxymethoxy-3-t-butyl-5-methylphenyl) sulphide formula (I) with: R=H; R<sub>1</sub>=t-butyl; R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>; and A=S

4.5 g of a 50% strength suspension of sodium hydride in vegetable oil are added, in several portions, to a solution of 14.3 g (0.04 mol) of 2,2'-thio-bis-(4-methyl-6-tert.-butyl-phenol) in 100 ml of anhydrous dimethylformamide and the mixture is stirred thoroughly for 1 hour at 40° C.

9.8 g (0.08 mol) of ethyl chloroacetate are then added slowly; the reaction is exothermic. The solution is stirred for 1 hour at ambient temperature and then for 5 hours at 50° C., after which it is poured into 250 ml of water.

The mixture is extracted with ether, the ether extract is dried over magnesium sulphate and the solvent is evaporated off in vacuo.

The resulting residue (18.4 g) is treated under reflux for 7 hours with 3 g (0.075 mol) of sodium hydroxide pellets in 150 ml of ethanol.

The ethanol is then evaporated off. The residue is taken up in water and the resulting solution is extracted with ether.

The aqueous phase is then acidified to pH 1 and extracted with ether. The ether phase is dried over magnesium sulphate and evaporated; this yields 7.2 g of a residue which is recrystallised from cyclohexane to give 5.1 g of the expected product which melts at 207° C.

## EXAMPLE 2

Bis-(2-α-carboxyethoxy-3-t-butyl-5-methylphenyl) sulphide formula (I) with: R=CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub>=t-butyl; R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>; and A=S

The method of operation is identical to that of the preceding example, except that 21.5 g (0.06 mol) of 2,2'-thio-bis-(4-methyl-6-tert.-butyl-phenol), 6.8 g of a 50% strength suspension of sodium hydride, in 150 ml of anhydrous dimethylformamide, and 15.7 ml of ethyl 2-bromopropionate are used as the starting materials.

The resulting evaporation residue (29.2 g) is treated with 5 g of sodium hydroxide pellets in 150 ml of ethanol.

23.9 g of a crude product are isolated and this product is recrystallised from pentane. This gives 12.2 g of the expected product which melts at 149° C.

## EXAMPLE 3

Bis-(2-α-carboxyethoxy-3-methyl-5-chlorophenyl) sulphide formula (I) with: R=CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>=Cl; and A=S

The method of operation is identical to that of Example 1, except that 20.4 g (0.065 mol) of 2,2'-thio-bis-(4-chloro-6-methylphenol), 7.4 g of a 50% strength suspension of sodium hydride, in 150 ml of anhydrous dimethylformamide, and 17 ml of ethyl 2-bromopropionate are used as the starting materials.

The resulting evaporation residue (21.6 g) is treated with 5 g of sodium hydroxide pellets in 250 ml of ethanol.

16.1 g of crude product are isolated and this product is recrystallised from cyclohexane. This gives 11.6 g of the expected compound which melts at 135° C.

#### EXAMPLE 4

(2,2'-Di-[ $\alpha$ -carboxyethoxy]-3,3'-dimethyl-5,5'-dichloro)-diphenylmethane formula (I) with:  $R=CH_3$ ;  $R_1=CH_3$ ;  $R_2=Cl$  and  $A=CH_2$

The method of operation is identical to that of Example 1, except that 11.8 g (0.04 mol) of 2,2'-methylene-bis-(4-chloro-6-methylphenol), 4.2 g of a 50% strength suspension of sodium hydride, in 100 ml of anhydrous dimethylformamide, and 12.6 ml of ethyl 2-bromopropionate are used as the starting materials.

The resulting evaporation residue (18 g) is treated with 5 g of sodium hydroxide pellets in 50 ml of ethanol.

8.3 g of the expected resulting product are isolated, after recrystallisation from a mixture of cyclohexane and isopropyl ether (90/10), and this product melts at 178° C.

The hypocholesterolemia-inducing activity is investigated on male Sprague Dawley rats weighing 130 g. The products studied are administered orally for four days at a daily dose of 250 mg/kg.

On the fifth day, the animals are sacrificed and the degree of cholesterolemia is determined in accordance with the method of Watson.

The activity of the known product referred to as "clofibrate" was studied in this test under the same conditions.

The table below gives the mean and the standard deviation from the mean of the degrees of cholesterolemia obtained after treatment.

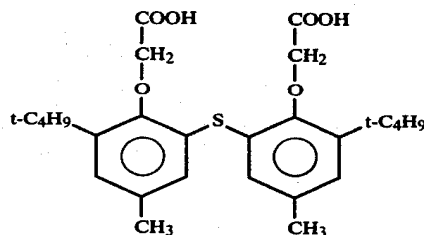
Batch	Number of animals	Degree of cholesterolemia g.liter <sup>-1</sup> - mean - standard deviation from the mean
Control	10	1.113 0.037
Compound of Example 1	10	0.847 0.053
Compound of Example 2	10	0.693 0.027
Clofibrate	10	0.854 0.053

The toxicity studies carried out on Sprague Dawley rats after oral administration made it possible to determine a zero lethal dose of more than 1,600 mg/kg for the two products studied above.

In conclusion, the compounds defined above possess a valuable hypocholesterolemia-inducing activity, the activity/toxicity ratio permitting their therapeutic use, as sugar-coated pills, in the treatment of atherogenic hyperlipidemia at unit doses of 150 to 250 mg per administration, at the rate of 4 administrations per day for an adult human being weighing about 70 kg.

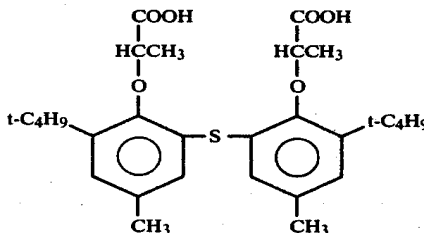
We claim:

1. A compound of the formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound of the formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

\* \* \* \* \*

⑫

**DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑳ Numéro de dépôt: **79400375.6**

㉔ Date de dépôt: **11.06.79**

⑤① Int. Cl.<sup>3</sup>: **C 07 C 149/40, C 07 C 59/70,  
C 07 C 59/68, A 61 K 31/19,  
C 07 C 51/367, C 07 C 148/00**

③① Priorité: **14.06.78 FR 7817814**

④③ Date de publication de la demande: **09.01.80**  
**Bulletin 80/1**

⑧④ Etats contractants désignés: **AT DE FR IT NL SE**

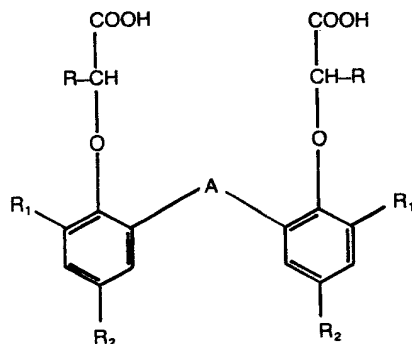
⑦① Demandeur: **Société Anonyme dite: HEXACHIMIE,**  
**128, rue Danton, F-92500 Rueil-Malmaison (FR)**

⑦② Inventeur: **Cognacq, Jean-Claude Gaston, 22, rue du**  
**Buat, F-78580 Maule (FR)**  
Inventeur: **Lacrampe, Jean Fernand, 4, rue Edith**  
**Cavell, F-92400 Courbevoie (FR)**

⑦④ Mandataire: **de Haas, Michel et al, Cabinet Beau de**  
**Lomenie 55 rue d'Amsterdam, F-75000 Paris 8ème (FR)**

⑤④ **Composés bis (aryloxyalcanecarboxyliques), leur préparation et leur utilisation en thérapeutique.**

⑤⑦ Composés de formule:



ou un atome d'halogène, ou un groupement alkoyloxy,  
et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.  
Préparation de ces composés à partir des phénols cor-  
respondants et leur utilisation thérapeutique.

**EP 0 006 789 A1**

dans laquelle

- A est le groupement méthylène, le soufre, ou un pont disulfure,
- R est l'hydrogène ou le groupement méthyle,
- R<sub>1</sub> est un groupement alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, et
- R<sub>2</sub> est un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone,

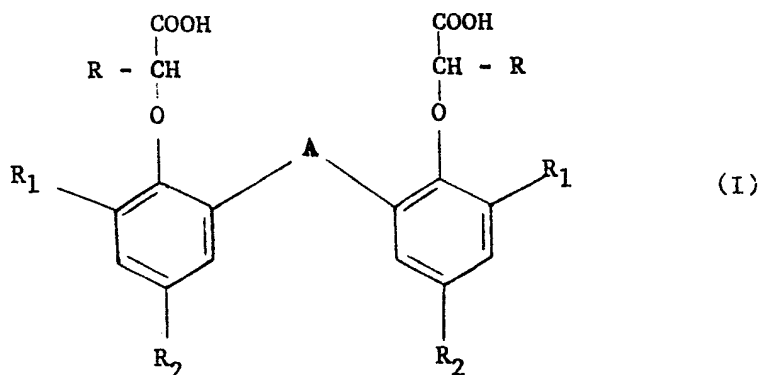
BREVET D'INVENTION  
N° 1.100.000

1

Nouveaux composés bis(aryloxy-carboxyliques), leur préparation et leur utilisation en thérapeutique.

La présente invention se rapporte à de nouveaux composés bis(aryloxy-carboxyliques), à leur préparation et à leur utilisation, notamment en thérapeutique.

Ces nouveaux composés répondent à la formule générale (I) :



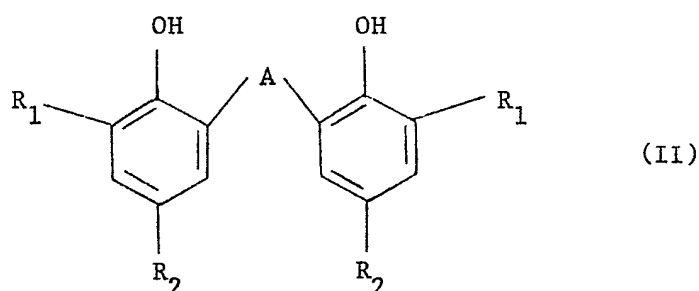
10

dans laquelle

- A est le groupement méthylène, le soufre, ou un pont disulfure,
- R est l'hydrogène ou le groupement méthyle,
- R<sub>1</sub> est un groupement alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, et
- R<sub>2</sub> est un groupement alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, avantageusement le groupement méthyle, ou un atome d'halogène, avantageusement le chlore, ou un groupement alkoxy, avantageusement le groupement méthoxy.

20

La présente invention a trait également à un procédé de préparation des composés (I), selon lequel on fait réagir sur un phénol (II) :



dans lequel

- 5 A,  $R_1$  et  $R_2$  ont la signification ci-dessus,  
 2 équivalents d'un agent de sodation qui peut être l'hydrure de sodium, le méthylate de sodium, l'éthylate de sodium, etc., dans un solvant donneur d'électrons tel que le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, etc., à une température d'environ 20-40°C, puis  
 10 on fait réagir sur le dérivé sodé ainsi obtenu deux équivalents d'un dérivé halogéné (III) :



dans lequel

- 15 - X est un atome d'halogène, avantageusement le brome,  
 - R a la signification ci-dessus,  
 -  $R_3$  est un groupement alcoyle inférieur, avantageusement le radical méthyle ou le radical éthyle,  
 à une température d'environ 50-90°C, de préférence 70°C. Un traitement ultérieur par la soude ou la potasse en milieu alcoolique  
 20 (méthanol ou éthanol) au reflux dudit solvant conduit aux composés (I).

Les composés de formule (I) jouissent de propriétés pharmacologiques qui les rendent précieux en thérapeutique. Ils sont notamment actifs dans le traitement des hyperlipidémies athérogènes.  
 25

Les exemples non limitatifs suivants sont donnés pour illustrer l'invention.

Exemple 1 :

- Sulfure de bis(carboxyméthoxy-2, t-butyl-3, méthyl-5 phényle)  
 30 formule (I) avec :  $R = H$  ;  $R_1 = t\text{-butyle}$  ;  $R_2 = \text{CH}_3$  ; et  $A = S$ .

A une solution de 14,3 g (0,04 mole) de thio-2,2'-bis(méthyl-4-tertiobutyl-6-phénol) dans 100 ml de diméthylforma-

mide anhydre, on ajoute, en plusieurs fois, 4,5 g d'hydrure de sodium à 50% dans l'huile végétale, et on maintient une bonne agitation pendant 1 heure à 40°C.

On ajoute ensuite, lentement, 9,8 g (0,08 mole) de chloroacétate d'éthyle : la réaction est exothermique. La solution est agitée 1 heure à température ambiante puis 5 heures à 50°C et elle est ensuite versée sur 250 ml d'eau.

On extrait à l'éther, sèche sur sulfate de magnésium, et évapore le solvant sous vide.

Le résidu obtenu (18,4 g) est traité au reflux pendant 7 heures par 3 g (0,075 mole) de soude en pastilles dans 150 ml d'éthanol.

Puis l'éthanol est évaporé. Le résidu est repris à l'eau et la solution obtenue est extraite à l'éther.

La phase aqueuse est ensuite acidifiée à pH 1 et extraite à l'éther. La phase étherée est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée ; on obtient 7,2 g de résidu que l'on recristallise dans le cyclohexane, pour obtenir 5,1 g de produit attendu fondant à 207°C.

#### Exemple 2 :

Sulfure de bis( $\alpha$ -carboxyéthoxy-2, t-butyl-3, méthyl-5 phényle)  
formule (I) avec :  $R = CH_3$  ;  $R_1 = t\text{-butyle}$  ;  $R_2 = CH_3$  ; et  $A = S$ .

Le mode opératoire est identique à celui de l'exemple précédent, mais à partir de 21,5 g (0,06 mole) de thio-2,2' bis(méthyl-4, tertibutyl-6 phénol), 6,8 g d'hydrure de sodium à 50% dans 150 ml de diméthylformamide anhydre, et 15,7 ml de bromo-2 propionate d'éthyle.

Le résidu d'évaporation obtenu (29,2 g) est traité par 5 g de soude en pastilles dans 150 ml d'éthanol.

On isole 23,9 g de produit brut que l'on recristallise dans le pentane. On obtient 12,2 g de produit attendu fondant à 149°C.

#### Exemple 3 :

Sulfure de bis( $\alpha$ -carboxyéthoxy-2, méthyl-3, chloro-5 phényle)  
formule (I) avec :  $R = CH_3$  ;  $R_1 = CH_3$  ;  $R_2 = Cl$  ; et  $A = S$ .

Le mode opératoire est identique à celui de l'exem-

ple 1, mais à partir de 20,4 g (0,065 mole) de thio-2,2' bis-(chloro-4 méthyl-6 phénol), 7,4 g d'hydrure de sodium à 50% dans 150 ml de diméthylformamide anhydre, et 17 ml de bromo-2 propionate d'éthyle.

5 Le résidu d'évaporation obtenu (21,6 g) est traité par 5 g de soude en pastilles dans 250 ml d'éthanol.

On isole 16,1 g de produit brut que l'on recristallise dans le cyclohexane. On obtient 11,6 g de composé attendu fondant à 135°C.

10 Exemple 4 :

(di[ $\alpha$ -carboxyéthoxy]2,2', diméthyl-3,3', dichloro-5,5') diphénylméthane.

formule (I) avec :  $R = CH_3$  ;  $R_1 = CH_3$  ;  $R_2 = Cl$  et  $A = CH_2$

15 Le mode opératoire est identique à celui de l'exemple 1, mais à partir de 11,8 g (0,04 mole) de méthylène-2,2' bis-(chloro-4 méthyl-6 phénol), 4,2 g d'hydrure de sodium à 50%, dans 100 ml de diméthylformamide anhydre et 12,6 ml de bromo-2 propionate d'éthyle.

20 Le résidu d'évaporation obtenu (18 g) est traité par 5 g de soude en pastilles dans 50 ml d'éthanol.

On isole 8,3 g de produit obtenu attendu, recristallisé dans un mélange cyclohexane-éther isopropylique (90/10), fondant à 178°C.

25 L'activité hypocholestérolémiante est recherchée chez des rats mâles Sprague Dawley pesant 130 g. Les produits étudiés sont administrés par voie orale pendant quatre jours à la dose journalière de 250 mg/kg.

30 Au cinquième jour, les animaux sont sacrifiés et il est procédé à un dosage de la cholestérolémie selon la méthode de Watson.

L'activité du produit connu appelé "clofibrate" a été étudiée sur ce test dans les mêmes conditions.

Le tableau ci-après donne les moyenne et écart type à la moyenne des cholestérolémies obtenus après traitement.

lots	Nombre d'animaux	cholestérolémie $\text{gl}^{-1}$ - moyenne - écart type à la moyenne
Témoins	10	1,113 0,037
Composé de l'exemple 1	10	0,847 0,053
Composé de l'exemple 2	10	0,693 0,027
Clofibrate	10	0,854 0,053

Les études de toxicité faites chez le rat Sprague Dawley après administration orale ont permis de déterminer une dose létale zéro supérieure à 1 600 mg/kg pour les deux produits étudiés ci-dessus.

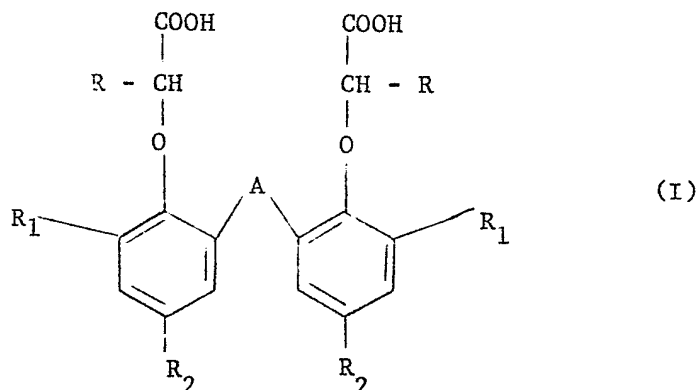
En conclusion, les composés selon l'invention possèdent une activité hypocholestérolémiante intéressante, le rapport activité/toxicité permettant une utilisation thérapeutique dans le traitement des hyperlipidémies athérogènes, sous forme de gélules, aux doses unitaires de 150 à 250 mg par prise, à raison de 4 prises par jour pour un être humain adulte d'environ 70 kg.

Bien entendu, l'invention concerne également les sels pharmaceutiquement acceptables des composés I, obtenus de manière classique.

## R E V E N D I C A T I O N S

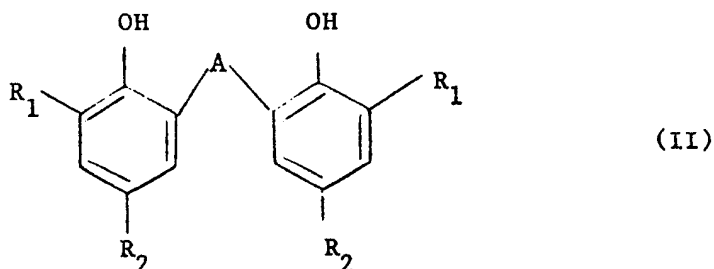
-----

1. Nouveaux composés, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule :



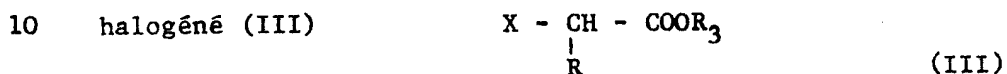
dans laquelle

- 10 - A est le groupement méthylène, le soufre, ou un pont disulfure,  
 - R est l'hydrogène ou le groupement méthyle,  
 - R<sub>1</sub> est un groupement alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, et  
 - R<sub>2</sub> est un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, ou un atome  
 16 d'halogène, ou un groupement alkoxy, et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
2. Nouveaux composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R<sub>2</sub> est de préférence choisi parmi le groupement méthyle, l'atome de chlore et le groupement méthoxy.
- 20 3. Nouveaux composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les composés suivants :
- sulfure de bis(carboxyméthoxy-2, t-butyl-3, méthyl-5 phényle),  
 - sulfure de bis(α-carboxyéthoxy-2, t-butyl-3, méthyl-5 phényle),  
 - sulfure de bis(α-carboxyéthoxy-2, méthyl-3, chloro-5 phényle),  
 25 - (di[α-carboxyéthoxy]-2,2', diméthyl-3,3', dichloro-5,5')  
 diphenylméthane.
4. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un phénol (II) :



5 dans lequel :

A, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la revendication 1, sur deux équivalents d'un agent de sodation, dans un solvant donneur d'électrons, à environ 20-40°C, après quoi on fait réagir le dérivé sodé ainsi obtenu sur deux équivalents d'un dérivé



dans lequel

- X est un atome d'halogène, de préférence le brome,
- R est un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, et
- 15 - R<sub>3</sub> est un groupement alcoyle inférieur, de préférence le groupe méthyle ou éthyle, à environ 50-90°C, de préférence 70°C, avant de faire réagir le produit obtenu sur la soude ou la potasse en milieu alcoolique, de préférence éthanol ou méthanol, pour obtenir les composés de formule (I).

20 5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'agent de sodation est choisi parmi l'hydrure de sodium, le méthylate de sodium, et l'éthylate de sodium.

6. Procédé selon la revendication 4 ou 5, caractérisé en ce que le solvant est le diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde.

25

7. Nouveaux médicaments, caractérisés en ce qu'ils consistent en les nouveaux composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

8. Nouveaux médicaments selon la revendication 7

30 associés à des excipients pharmaceutiquement acceptables.

9. Nouveaux médicaments selon la revendication 7 ou 8, conditionnés pour l'administration par voie orale, en gélules, de 150 à 250 mg de principe actif par prise, la dose journalière étant de 0,6 à 1 g de principe actif, en 4 prises, pour un adulte.



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0006789

Numéro de la demande

50 09 40 0375

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.?)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
A	<p>FR - A - 2 233 043 (BRISTOL-MYERS CO.)</p> <p>* Page 10, lignes 2-3, ligne 37 - page 11, ligne 2 *</p> <p>----</p>	1,2,7	<p>C 07 C 149/32 C 07 C 59/25 A 61 K 31/19</p>
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.)
			<p>C 07 C 149/32 C 07 C 59/25 A 61 K 31/19</p>
			CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES
			<p>X: particulièrement pertinent A: arrière-plan technologique O: divulgation non-écrite P: document intercalaire T: théorie ou principe à la base de l'invention E: demande faisant interférence D: document cité dans la demande L: document cité pour d'autres raisons</p>
<input checked="" type="checkbox"/> Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			<p>&amp;: membre de la même famille, document correspondant</p>
Lieu de la recherche La Haye		Date d'achèvement de la recherche 04-09-1979	Examineur SUTER